

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1933

THÈSE

132^{N°}

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean MASSET

*de la Faculté de Médecine de Paris
Ancien Interne des Asiles nationaux de la Seine
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris*

Né le 19 juillet 1902, à Bugeat (Corrèze)

ETAT ACTUEL

DU

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

DES

TUMEURS MALIGNES

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

E. LE FRANÇOIS, ÉDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

ÉTAT ACTUEL
DU
TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX
DES
TUMEURS MALIGNES

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean MASSET

de la Faculté de Médecine de Paris

Ancien Interne des Asiles nationaux de la Seine

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 19 juillet 1902, à Bugeat (Corrèze)

ETAT ACTUEL

DU

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

DES

TUMEURS MALIGNES

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN..... M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	N...
Physiologie.....	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie.....	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique.....	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
	H. CLAUDE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	LEMIERRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	LENNORMANT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	CUNÉO.
Clinique des maladies infectieuses.....	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale.....	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique.....	LEGUEU.
Clinique urologique.....	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
Clinique gynécologique.....	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale.....	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SERGENT.
Clinique propédeutique.....	Léon BERNARD.
Clinique de la tuberculose.....	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	HOVELACQUE.
	MAUCLAIRE.
Professeur sans chaire.....	MULON.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE . . . Neurologie et psychiâtr.
 AUBERTIN. . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD Henri. Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET. . . . Pharmacologie.
 CADENAT. . . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. . . . Pathologie médicale.
 CHABROL. . . . Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER. . . Pathologie médicale.
 DOGNON. Physique.
 DONZELOT. . . . Pathologie médicale.
 ECALLE Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GASTINEL. . . . Bactériologie.
 GATELLIER . . . Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART
 d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 GIROUD. Histologie.
 HALPHEN. Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD. Pharmacologie.
 HUGUENIN. . . . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. Pathologie médicale.
 JOANNON. Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LAROCHE Guy. . Pathologie médicale.
 LEVEUF. Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. . Neuro-psychiâtrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MONDOR. Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. Pathologie médicale.
 MOULONGUET. . Pathologie chirurgicale.
 MOURE. Pathologie chirurgicale.
 OBERLING. . . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. Anatomie.
 PIÉDELIEVRE. . Médecine légale.
 PORTES. Obstétrique.
 QUÉNU. Pathologie chirurgicale.
 RICHT. Physiologie.
 SANNIÉ. Chimie biologique.
 SÉZARY. Dermatologie et syphili-
 graphie.
 TROISIER. . . . Pathologie expérimentale et comparée.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur). . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . . . Obstétrique.
 VELTER. Ophtalmologie.
 VIGNES. Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEQUEUX. Obstétrique.
 LEROUX. Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

MM.

RETTERRER. . . . Histologie.
 ZIMMERN. Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MOCQUOT.	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
N...	N...	SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER.	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL.	Clinique obstétricale.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.	METZGER.	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	GUENIOT.	Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, Profes- seur sans chaire. .	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....	Education physique.
LEDoux-LEBARD.....	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE

ET

A MA MERE

*En témoignage de ma profonde reconnais-
sance et de ma grande affection.*

A Monsieur LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Thérapeutique
de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'honneur

*qui a bien voulu nous faire l'honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

EXTERNAT

Monsieur LE DOCTEUR MOREAU

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

Monsieur LE DOCTEUR AUCLAIR (in memoriam)

Monsieur LE DOCTEUR FOURNIER (in memoriam)

Monsieur LE DOCTEUR ISCH-WALL

Ancien Chef de Clinique
de la Faculté de Médecine de Paris

A Monsieur LE DOCTEUR BERTHOUMEAU

Médecin-Chef de l'Asile National de Saint-Maurice
Chevalier de la Légion d'honneur

*qui n'a cessé de nous témoigner la plus bien-
veillante sympathie pendant les deux ans
d'internat passés dans son service.*

A Monsieur LE DOCTEUR Edmond LEVY

Médecin-Chef de l'Asile National de Saint-Maurice
Chevalier de la Légion d'honneur

A Monsieur LE DOCTEUR André CHAUVÉAU

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

en témoignage de ma grande amitié.

A MES CAMARADES D'EXTERNAT

A MES CAMARADES D'INTERNAT

de l'Asile National de Saint-Maurice

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

Il y a des sujets en médecine dont l'actualité est, pour ainsi dire, perpétuelle, qui, malgré les difficultés insurmontables dont ils sont entourés, inciteront toujours à la recherche. Est-ce précisément le charme de la difficulté à vaincre ou est-ce l'importance utilitaire et sociale de ces questions qui fait que le chercheur ne sera jamais découragé et ne s'avouera jamais vaincu en face d'elles ? Cette dernière raison joue certainement un rôle dans l'acharnement que met l'homme à étudier le *cancer*. Rien qu'en France, le cancer tue quarante mille individus par an. Ce chiffre suffirait à lui seul pour justifier l'ampleur des recherches poursuivies dans le but de combattre le cancer.

Les aspects de cette lutte sont multiples. Elle se poursuit dans la rue et dans les salles de conférence, comme dans les journaux, et elle cherche à éclairer le public sur les dangers de la maladie et sur les moyens de la prévenir et de la dépister précocement. Elle se poursuit également dans les salles d'opération et au lit des malades et c'est là que la médecine moderne montre ses plus belles réussites, tout au moins dans les cas favorables. Dans les autres, malheureusement, nous sommes encore trop souvent forcés d'assister à la lente agonie des malades contre les progrès inexo-

rables de laquelle nous sommes complètement désarmés.

Nous voudrions montrer dans ce travail, l'aspect de la lutte contre les tumeurs malignes qui se poursuit dans les laboratoires, dont les résultats ne peuvent que trop rarement s'appliquer à la clinique. Cette face de la question est trop souvent négligée, sans doute à cause des résultats incertains et fort aléatoires qu'elle présente jusqu'ici. On ne peut cependant pas nier que tout l'avenir de la médecine des tumeurs malignes est dans ces tentatives de thérapeutique expérimentale. Il ne faut pas se dissimuler que le traitement chirurgical des cancers, malgré les résultats brillants que tout le monde doit lui reconnaître, n'est qu'un pis-aller.

Actuellement, il serait presque criminel de se borner à un traitement médical en présence d'un cancer justiciable d'une exérèse chirurgicale. Aussi, au point de vue pratique, l'intérêt des traitements médicamenteux vise presque uniquement les cancers inopérables. On pourrait cependant utiliser ces moyens-là comme adjuvants du traitement chirurgical, radio ou curie-thérapique.

Bien entendu, le but lointain est de trouver le traitement *spécifique* du cancer. Sans vouloir dire qu'un tel traitement est impossible, il faut avouer que nous en sommes encore fort loin. Nous reviendrons plus loin sur les raisons théoriques et pratiques de la difficulté énorme que tout chercheur retrouve nécessairement sur son chemin.

Après avoir esquissé rapidement l'*historique* de la question (chapitre premier), nous montrerons les *bases pathogéniques* de la thérapeutique du cancer (chapitre II). C'est certainement l'ignorance dans laquelle nous nous trouvons concernant cette pathogénie qui est la raison majeure des échecs thérapeutiques. Nous ne combattons vraiment efficacement (à part quelques rares exceptions) que les maladies dont nous connaissons l'agent pathogène. Nous en sommes encore bien loin pour le cancer.

Après avoir résumé nos connaissances actuelles, en ce qui concerne la pathogénie, nous traiterons successivement de chacune des méthodes thérapeutiques préconisées : *sérothérapie et vaccinothérapie* (chapitre III), *protéinothérapie* (chapitre IV), *opothérapie* (chapitre V), *chimiothérapie minérale* (chapitre VI), *chimiothérapie organique* (chapitre VII). C'est après avoir étudié les différentes méthodes thérapeutiques que nous chercherons à en établir une classification rationnelle et nous décrirons ainsi les procédés basés sur une modification du *métabolisme tumoral* (chapitre VIII), les médicaments *locaux* (chapitre IX) et les médicaments du *terrain* (chapitre X).

Enfin, dans un dernier chapitre (XI), nous chercherons à établir les *indications* respectives des procédés actuels et nous jetterons un coup d'œil sur l'*avenir* de la thérapeutique médicamenteuse des cancers.

Il n'est pas douteux que cet avenir est considérable. Le traitement chirurgical du cancer qui présente actuellement le maximum de garantie de survie lorsque

la tumeur est opérable, ne semble plus pouvoir montrer de grands progrès. Le seul progrès à espérer est le dépistage de plus en plus précoce, ce qui permettra l'intervention chirurgicale dans un plus grand nombre de cas. Cependant, sans parler des difficultés du dépistage, même dans les cas classiques comme le cancer de l'utérus ou celui du sein, on n'ignore pas qu'un très grand nombre de cancers sont d'emblée inopérables.

Nous pouvons même dire que la majorité des cancers ne sera véritablement curable que le jour où nous posséderons un moyen médical pour les combattre.

HISTORIQUE

Nous ne pouvons pas avoir la prétention de retracer ici l'historique complète du traitement médicamenteux des cancers. Nous allons en mentionner les principales étapes qui sont d'ailleurs en relation étroite avec celles de l'évolution des idées sur le cancer. Jusqu'à l'époque anatomo-clinique, le cancer était considéré essentiellement comme une affection externe. On ignorait complètement l'existence des cancers profonds qui échappaient à l'observation clinique. Il a fallu la pratique systématique des autopsies pour qu'on fasse connaissance avec les cancers viscéraux.

Un cancer était donc en somme une ulcération cutanée rongant les téguments et les parties sous-jacentes, quelque chose que nous ne voyons presque plus, sauf dans les cancers du sein ulcérés, arrivés à un stade avancé de leur évolution. Inutile de dire que de cette façon, le cancer se trouva très souvent confondu avec des ulcérations syphilitiques, tuberculeuses ou même tout à fait banales.

Le cancer étant une affection superficielle et locale, les traitements appliqués furent également des moyens locaux : cataplasmes, corrosifs, pâtes anticancéreuses, emplâtres, etc. Les préparations *mercu-*

rielles en particulier jouissaient d'une grande vogue et il n'est pas étonnant que des ulcères syphilitiques, pris pour des cancers, ne s'en trouvassent pas mal.

GALIEN préconisa déjà le *plomb* en application locale sur les ulcérations. En dehors de ces deux substances, nous ne trouvons guère à parler d'autres jusqu'au XVIII^e siècle, lorsque les progrès de la chimie permirent l'emploi de nouveaux corps.

C'est de 1775 que date le premier médicament général des cancers qui était l'*arsenic* préconisé par LEFÈVRE DE SAINT-ILDEFOND, sous forme de liqueur de FOWLER. Un peu plus tard, les pilules de GERBIER renfermèrent également de l'acide arsenieux.

Vers la même époque, on commença à utiliser le *cuivre* sous forme d'acétate que renferma le remède de GAMET.

Au début du XIX^e siècle, il y eut déjà une métallothérapie très riche du cancer. GOULARD préconise des lames de plomb en application locale sur les cancers ulcérés. On utilise également l'or, la baryte, le brome, l'iode, le fer, etc. Comme traitement local, la pâte ou la « flèche » de CANQUOIN connut une période de vogue prolongée. C'était simplement une pâte caustique au chlorure de zinc. Dans la même catégorie, on utilisait le caustique de VIENNE, constitué par un mélange de potasse et de chaux vive ; le caustique noir, composé d'acide sulfurique et de safran. On appliquait ces caustiques sur les plaies cancéreuses pendant plusieurs jours, jusqu'à ce qu'il se soit formé une escarre. On conçoit combien ces procédés étaient douloureux et

d'un résultat plus qu'aléatoire. On se servait également de l'acide arsénieux comme caustique.

En 1830, on voit apparaître la pommade à la *suie* qui se trouve utilisée encore actuellement, par une sorte d'homéopathie inconsciente.

Nous ne pouvons insister, à partir de ce moment, sur tous les corps dont l'emploi s'était trouvé préconisé, nous aurons assez à faire avec ceux qui sont utilisés encore aujourd'hui.

Avec les travaux de PASTEUR, une nouvelle ère s'est ouverte pour les théories pathogéniques du cancer. On était persuadé qu'il s'agissait là, comme dans bien d'autres cas, d'une affection microbienne ou parasitaire. D'où l'usage d'un grand nombre de vaccins et de sérums dont l'action n'est plus expliquée aujourd'hui que comme celle d'une protéinothérapie non spécifique. Dès 1895, RICHET et HÉRICOURT préconisèrent la sérothérapie anticancéreuse. Bien plus, de nombreux auteurs ont cru découvrir de nombreux micro-organismes dans les tissus néoformés. Le plus connu de ces microbes est le « *micrococcus neoformans* » de DOYEN qui a fabriqué un vaccin en partant des cultures de ce microbe imaginaire.

Lorsque EHRLICH créa la chimiothérapie, c'est de cette méthode qu'on a espéré obtenir le traitement spécifique du cancer. Nous reviendrons plus loin sur les travaux de WASSERMANN inspirés des idées d'EHRLICH.

Puis on s'est mis à étudier le *métabolisme* des tissus cancéreux. Les études d'OTTO WARBURG sont, à ce point

de vue-là, décisives. Nous verrons les méthodes thérapeutiques que ces recherches inspirèrent.

Enfin, ce sont les recherches physico-chimiques qui tentèrent de pénétrer dans l'intimité du tissu néoplasique. Elles aussi inspirèrent un certain nombre de travaux thérapeutiques.

D'une façon générale, on peut dire qu'il y a, d'une part des méthodes empiriques qui ont été utilisées depuis fort longtemps et, d'autre part des méthodes inspirées de théories pathogéniques. Il n'est pas contestable que ce sont ces dernières qui devraient nous apporter la solution du problème. Malheureusement, nous sommes encore réduits à des hypothèses tout à fait gratuites qui sont incapables de donner des directives à un traitement rationnel.

II

BASES PATHOGÉNIQUES DU TRAITEMENT DU CANCER

Il nous faudrait un ouvrage spécial pour analyser toutes les théories qui ont été émises pour expliquer la pathogénie des cancers. Sans vouloir les énumérer même toutes, il nous est très difficile d'y établir une classification qui puisse rendre leur étude un tant soit peu claire.

Il s'agit, tout d'abord, de s'entendre sur ce qu'on doit comprendre par un *cancer*. Il est bien possible que les maladies que nous englobons actuellement sous ce même vocable comprennent, en réalité, un grand nombre d'entités nosologiques. Nous pouvons néanmoins dire que nous appellons cancers toutes les tumeurs malignes. La malignité se caractérise par un certain nombre de propriétés : accroissement indéfini, absence de rétrocession spontanée, tendance à l'envahissement et surtout à la métastase.

Le fait fondamental dans les cancers c'est la prolifération d'un tissu, prolifération qui prend son origine très probablement dans une cellule. Cette cellule originelle est, soit du type épithélial, soit du type conjonctif ; il s'agira alors, dans le premier cas, d'un *épithélioma*, dans le second d'un *sarcome*.

Pour qu'une cellule puisse être la cellule-mère d'un cancer, elle doit être mise dans des conditions particulières, elle doit renfermer une potentialité spéciale ou bien doit subir des influences extérieures cancérogènes. Selon qu'on admet le rôle pathogène de ces trois catégories de facteurs, on aura à faire à trois groupes de théories que nous étudierons successivement.

*
* *

a) *Terrain précancéreux et cancérisable*

Ce premier groupe de théories suppose qu'un cancer ne peut se développer que dans un organisme qui y est prédisposé. Cela sous-entend que le cancer est toujours une maladie générale. Lorsqu'une cellule se met à se multiplier et donner, par sa prolifération anarchique, un cancer, cela ne peut se produire qu'avec une sorte de « consentement » de l'organisme. Or, ce n'est qu'un organisme malade, troublé, anormal, qui peut donner son « consentement » au développement d'un cancer.

Les théories de ce groupe recherchent précisément les causes qui permettent à tolérer un cancer à un organisme.

On avait autrefois émis quelques hypothèses très générales, mais aussi très vagues en ce qui concerne l'intervention de l'organisme dans la genèse des cancers : BOVERI supposa qu'il y avait un trouble du système régulateur des cinèses ; BARD invoqua une in-

duction vitale que communiquerait l'organisme à la cellule.

Plus récemment, on a tenté d'analyser de plus près l'état de l'organisme cancéreux et cancérisable. Nous n'insistons pas sur la question de l'hérédité qui échappe encore actuellement à nos moyens d'action. On a d'autre part cherché l'influence des diverses fonctions physiologiques sur l'établissement des cancers. Les fonctions génitales stimuleraient le développement des cancers, par contre, la castration rend réfractaire les individus à la production de cancer expérimental (L. LOEB). Chez la Souris castrée, on n'a pu provoquer le cancer par le badigeonnage au goudron.

MAISIN et JACQUIN ont, par contre, constaté une accélération de l'évolution des cancers au goudron chez les mâles castrés.

On a également parlé du fonctionnement thyroïdien dans le déterminisme du cancer. Une hypothyroïdie prédisposerait et cette prédisposition peut être annulée par l'extrait thyroïdien (ODIER). Nous reviendrons à propos de l'opothérapie sur les divers autres facteurs incriminés.

On a étudié l'équilibre acide-base chez les cancéreux et on l'a trouvé presque constamment modifié dans le sens de l'alcalose (BUGNARD, COLOMBIÈS, MILETZKY et BOUSIEN). On ne peut tirer de ces faits aucune conclusion en ce qui concerne la nature du terrain précancéreux. Nous citerons à cet égard les expériences de VLÉS qui étudia le point iso-électrique

du sérum chez les souris réceptives et les souris réfractaires à la greffe. Cet auteur a trouvé que l'état réfractaire coïncidait avec une valeur basse du point iso-électrique.

Au point de vue chimique, ROBIN a insisté il y a longtemps sur la déminéralisation des cancéreux ; nous verrons plus loin les sanctions thérapeutiques qui découlent de cette constatation.

Bien d'autres modifications chimiques (augmentation de la cholestérimie, de la glycémie, modifications du rapport potassium, calcium et du rapport sérine-globuline, etc.), ont été décrites, mais aucune conclusion valable ne peut en être tirée. Il semble bien que les études du métabolisme cellulaire peuvent rendre de plus grands services.

*
* *

b) *Métabolisme de la cellule cancéreuse*

En ce qui concerne le métabolisme minéral, il semble bien établi que la cellule cancéreuse se caractérise par une augmentation du potassium et une diminution de son calcium. Le potassium paraît exercer une action stimulante très nette sur le développement du cancer. Cet élément intervient probablement grâce à sa radioactivité. En même temps que le calcium, le magnésium semble être diminué également. C'est sur ce fait que sont basés de nombreux travaux thérapeutiques récents.

Ce sont les travaux de WARBURG qui ont apporté les contributions de beaucoup les plus importantes à la question du métabolisme de la cellule cancéreuse. Dès 1894, BRAULT avait constaté que la cellule cancéreuse était particulièrement riche en glycogène. Les auteurs qui ont continué ces travaux ont même établi que, d'une façon générale, la malignité d'un cancer est étroitement proportionnelle à sa teneur en glycogène.

En partant de ces faits, WARBURG a montré que la particularité la plus importante du métabolisme de la cellule cancéreuse, est la rapidité énorme avec laquelle cette cellule décompose le sucre en acide lactique. Dans une cellule normale, la respiration détermine une combustion de glucose en anhydride carbonique, en passant par une série de corps intermédiaires. A côté de la respiration, trouve lieu, même dans une cellule normale la fermentation qui est essentiellement une destruction anaérobie du glucose en une série de corps dont le plus important est l'acide lactique. Mais, alors que dans la cellule normale la respiration l'emporte de beaucoup sur la fermentation, la cellule cancéreuse se caractérise par une grosse prédominance de la fermentation anaérobie sur la respiration aérobie.

Un certain nombre de méthodes thérapeutiques sont basées sur les faits exposés ci-dessus ; nous y reviendrons.

*
* *

c) *Facteurs extérieurs*

Très nombreux et très variés sont les facteurs qui ont été invoqués dans l'étiologie des cancers : facteurs physiques, facteurs chimiques et facteurs biologiques (microbes, parasites). La plupart d'entre eux sont d'ailleurs basés sur des faits cliniques expérimentaux solides et il est probable que les théories basées sur ces faits renferment une part de vérité, tout au moins pour certains cas.

Ainsi, parmi les *facteurs physiques*, il est incontestable que certains peuvent provoquer des cancers : rayons X, radium, etc. Il est cependant impossible d'étendre le rôle pathogène de ces agents à la totalité des tumeurs malignes. D'autre part, les facteurs d'*irritation* qui rallient un grand nombre de suffrages actuellement, peuvent être rangés parmi les agents physiques. On sait que LUMIÈRE fait provenir toutes les tumeurs malignes de cicatrices résultant d'irritations tissulaires antérieures répétées. Là encore on ne peut nier que très fréquemment le cancer se développe sur des tissus antérieurement enflammés ou traumatisés.

La théorie irritative est d'ailleurs très ancienne, elle remonte à BROUSSAIS et à VIRCHOW. Récemment, MÉNÉTRIER en a donné une nouvelle interprétation quelque peu éclectique. L'irritation agit, dit-il, pour provoquer une sorte de sélection tissulaire. Sous cette in-

fluence, une cellule ou une parcelle de tissu se trouve séparée de certaines influences inhibitrices et se met à proliférer d'une façon anarchique.

Parmi les *facteurs chimiques*, on connaît surtout les dérivés du goudron. On n'a encore pas réussi jusqu'ici d'isoler la substance cancérigène véritablement active. Cook pense l'avoir trouvé dans le dibenzanthracène. D'autre part, on a signalé les propriétés cancérigènes de l'arsenic.

Les *facteurs biologiques*, parasites ou microbiennes sont également fort bien établis dans un certain nombre fort restreints de cas. Ainsi, certains parasites du tuber digestif (*Gongylonema neoplasticum*, *Taenia crassicolis*, etc.) peuvent provoquer de véritables épithéliomas de la langue et de l'estomac chez le rat. Le sarcome de PEYTON-ROUS de la poule est inoculable et semble être dû à un microorganisme.

Les expériences de GURWITSCH et de MACROU ont montré que le *bacterium tumefaciens*, responsable de certaines néoformations des végétaux, peut produire des radiations mitogénétiques qui provoquent la prolifération tissulaire à distance.

*
* *

Tels sont les faits, résumés très succinctement, qui peuvent actuellement entrer en considération quant à la pathogénie des tumeurs malignes. Il faut avouer que nous ne possédons actuellement aucune explica-

tion satisfaisante de ces phénomènes. Parmi les théories que nous venons de passer en revue, les unes, sont de simples vues de l'esprit, les autres sont basées sur des faits scientifiques incontestables, mais elles ne sont pas encore poussées suffisamment loin ou bien elles ne s'appliquent qu'à certains cas particuliers.

En présence de cette incertitude, on conçoit que la thérapeutique n'ait pas encore fait beaucoup de progrès.

III

SÉROTHÉRAPIE ET VACCINOTHÉRAPIE

Pour mettre en œuvre dans le traitement des cancers, des méthodes inspirées de celles qui ont donné tant de succès contre les maladies infectieuses, il faut avoir une conception un peu particulière sur les tumeurs malignes. Cette conception a été exposée assez récemment par Rubens DUVAL. Il s'agit de l'hypothèse de l'existence d'une véritable *immunité* de l'organisme contre le cancer. On peut dire déjà que dans certains cas, une immunité naturelle existe contre le cancer puisque tous les animaux greffés ou badigeonnés au goudron ne font pas des cancers.

Mais il s'agit surtout d'envisager la possibilité d'une immunité acquise. Déjà EHRLICH, en 1906, constata que l'on pouvait immuniser les souris contre la greffe de cancers, en leur greffant d'abord une tumeur relativement bénigne. En greffant alors une seconde tumeur nettement maligne, il obtint une régression du greffon dans 50 à 80 p. 100 des cas.

En même temps, SCHÖNE avait montré l'action analogue d'une greffe préalable d'un embryon ou de tissu embryonnaire. Nous reviendrons dans un des chapitres suivants sur l'interprétation probable de tous ces cas.

Des preuves plus formelles de l'existence d'une défense de l'organisme ont été montrées par M^{me} LABORDE et CUEL. Ces auteurs ont constaté la rétrocession d'un chondrosarcome après une irradiation manifestement insuffisante. Ils interprètent ce fait comme le déclenchement d'une partie de la tumeur.

RUBENS-DUVAL a trouvé que l'examen histologique d'un grand nombre de cancers permettaient de déceler des traces de régression, comparables à ce qu'on trouve dans les tumeurs irradiées.

Il n'est donc nullement indispensable d'admettre l'origine parasitaire ou infectieuse du cancer pour avoir recours à la vaccinothérapie et à la sérothérapie.

*
* *

Le premier *vaccin* anticancéreux a été préparé par LEYDEN et BLUMENTHAL, en 1902. Des résultats expérimentaux ont été montrés par MAISIN et VAN DE YVER, par FIBIGER et MÖLLER, etc. En clinique, la méthode a été contrôlée par P. DELBET et par WERNER. Aucun de ces auteurs ne s'est montré satisfait des résultats atteints ; DELBET a même insisté sur les dangers de la méthode qui peut provoquer des greffes. Car, il faut savoir que ces vaccins sont préparés à partir des tumeurs et une légère faute de technique peut y laisser persister une cellule intacte, pouvant faire office de greffon.

Plus récemment, RUBENS-DUVAL, CUVIER et CARRÈRE, puis BRODIN ont insisté sur l'efficacité d'une nouvelle

préparation qui aurait donné des résultats encourageants, quoique seulement partiels.

Nous passons sous silence ici les tentatives de vaccinothérapie non spécifique que nous étudierons à propos de la protéinothérapie.

*
* *

La *sérothérapie* a été utilisée pour la première fois dans le cancer par les promoteurs même de la méthode, par Ch. RICHET et HÉRICOURT, en 1895. Ces auteurs obtinrent une amélioration temporaire dans un cas de sarcome en administrant du sérum prélevé sur un animal qui a été injecté par des extraits de tumeur. Plus tard, BORREL, GAYLORD, CLOWES et BAESLACK, ENGEL, etc. ont encore essayé la sérothérapie avec des préparations basées sur divers principes. Il y a eu dans tous ces cas des résultats temporaires, mais rien ne permet de juger de la spécificité de ces produits.

Plus récemment, LUNSDEN, puis ZACHERL ont cherché à préciser les propriétés anticancéreuses du sérum des cancéreux ou des animaux injectés avec des extraits de cancer. Il semble, en effet, que ces sérums ont le pouvoir d'inhiber *in vitro* la croissance des cellules cancéreuses et que ce pouvoir carcinolytique peut même être activé par irradiation.

Cependant, en pratique, aucune de ces méthodes ne peut encore être considérée comme un véritable traitement du cancer et surtout pas un traitement spécifique.

IV

PROTÉINOTHÉRAPIE

Il semble, en effet, que la vaccinothérapie et la sérothérapie ne sont que des formes déguisées d'une protéinothérapie dépourvue de toute spécificité. Les résultats aussi remarquables obtenus avec n'importe quel corps protéique montrent que les soi-disant vaccins et sérums anticancéreux ne procèdent que par protéinothérapie.

Bien qu'il s'agisse de protéinothérapie dans ce chapitre, il semble cependant que des corps gras ou lipoïdiques sont capables d'avoir une action favorable également sur le développement des cancers. Ainsi, DAKABARA a montré que l'huile d'olive pouvait, d'une façon préventive, empêcher le développement des cancers de greffe chez l'animal.

Le sérum normal possède un pouvoir inhibiteur sur les cellules cancéreuses *in vitro* (CARREL et BAKER, ARLOING et COURMONT, etc.). Cette inhibition serait due à la présence de substances lipoïdiques. Ce fait explique les bons effets d'une sérothérapie non spécifique.

Il en est de même de la vaccinothérapie non spécifique. En se basant sur la propriété curative de l'érysipèle dans les cancers (cette propriété est aujourd'hui très discutée, on insiste même sur la gravité de

cette maladie lorsqu'elle survient sur le terrain cancéreux), on a préconisé des vaccins à base de streptocoque. Les résultats ont été les mêmes que ceux de toute vaccinothérapie. Cependant, REGAUD et MUTTERMILCH ont insisté sur leur action bienfaisante lorsque le cancer était infecté secondairement.

On a également eu recours à des vaccins préparés avec des champignons, comme le blastomyces paraneofomans (SAN FELICE) ou avec des levures (JACOBSON).

On a utilisé le pus stérilisé (méthode de DUFOUR), le lait (WERNER) avec des succès parfois étonnants. Ainsi, WERNER a pu voir rétrocéder sous l'influence d'une unique injection intraveineuse de lait une grosse tumeur gastrique.

Il n'est pas douteux que toutes les méthodes par les extraits de tumeur sont également de la protéinothérapie et que les albumines extraites des cancers n'ont aucun pouvoir spécifique. MAISIN semble d'ailleurs supposer que l'immunité anticancéreuse, si tant est qu'elle existe, serait beaucoup plus spécifique encore qu'on ne le croit. Elle serait spécifique pour la catégorie histologique de tumeur dont il s'agit et aussi pour l'espèce animale. Pour appliquer une thérapeutique immunitaire à l'homme, il faudrait donc avoir recours à du sérum humain, ce qui dépasse évidemment la limite des possibilités pratiques.

Dans le domaine de la protéinothérapie on a préconisé également les venins de serpent. DELBET qui a tenté leur utilisation, n'a obtenu que des résultats négatifs.

Malgré leur absence de spécificité, tous ces procédés, comme le reconnaissent KOTZENBERG et également WERNER, peut rendre des services quelquefois inattendus.

OPOTHÉRAPIE

Considérée *a priori*, l'opothérapie du cancer est extrêmement séduisante. On sait que le jeu des sécrétions internes régit la croissance de nos tissus et l'équilibre entre leur développement. On a donc pu supposer que en corrigeant le trouble hormonale qui permet le développement d'un cancer, on arrive à rétablir l'équilibre normal et faire régresser le cancer.

C'est l'inventeur même de l'opothérapie moderne, BROWN-SÉQUARD qui tenta le premier d'agir sur le cancer par l'extrait testiculaire. Puis, l'opothérapie du cancer fut entreprise sur de nouvelles bases. ODIER a montré en 1911 que l'administration d'extrait thyroïdien empêche la prise de la greffe et rend difficile la production du cancer au goudron. En 1920, ces faits furent entièrement confirmés par KARENTSCHENSKY. D'un autre côté, on a trouvé que l'hypothyroïdie ou l'ablation expérimentale du corps thyroïde facilitait le développement du cancer.

En se basant sur ces faits, LUMIÈRE a entrepris récemment un traitement du cancer dont les résultats ne sont pas encore connus (TIFFENEAU).

Nous avons déjà cité les expériences de L. LOEB qui tendent à prouver que l'ovaire est indispensable au

développement des cancers et que la castration, chez la femelle, rend impossible la greffe et la cancérisation par le goudron.

Les extraits de foie et de pancréas ont été utilisés avec quelques succès par ODIER.

LOEPER a conseillé les injections d'extrait pancréatique dans le cancer de l'estomac. Il leur attribue une influence heureuse sur l'état général et peut-être une action locale.

On a beaucoup insisté sur l'efficacité du *thymus* dont les extraits ont donné quelques résultats étonnants entre les mains de COULAUD.

ARLOING, JOSSEMAND et CHARACHON ont étudié des extraits de cortico-surrénale qui agiraient favorablement, pendant certaines phases du cancer expérimental de la souris. OSHIHARA a essayé un extrait de corps jaune et de placenta et aurait obtenu quelques résultats dans le cancer de l'utérus.

La rate aussi jouerait un rôle important dans la défense anticancéreuse. MURPHY pense que la rate, comme l'ensemble du système réticulo-endothélial, intervient par l'intermédiaire des leucocytes. Tel semble être l'avis de ZACHERL également.

Parmi les hormones isolées, l'insuline semble avoir été employée avec quelque succès (ANIKINE, STULERNE). Par contre, BOIVIN et aussi BARRAL ont constaté non seulement des échecs complets, mais aussi des accélérations. D'après ce que nous avons vu sur le métabolisme des hydrates de carbone dans les cancers, cela

n'a rien d'étonnant. Nous y reviendrons d'ailleurs encore.

Nous pensons que la plus grande partie des tentatives opothérapiques doivent être interprétées également comme de la protéinothérapie. Toute injection de substance étrangère semble apporter un ralentissement passager de la croissance des cancers.

Cela n'empêche d'ailleurs qu'on ne cherche dans ce sens-là, la solution du problème du cancer. A cela, il faudrait que nos connaissances dans le domaine des sécrétions internes, comme également dans celui de la pathogénie du cancer, soient plus avancées. Il faudrait également disposer de préparations hormonales pures et d'une activité plus certaine.

VI

CHIMIOTHÉRAPIE MINÉRALE

Nous avons déjà vu dans l'esquisse historique que plusieurs éléments minéraux ont été préconisés depuis longtemps dans le traitement des cancers. Le plus ancien, le plonib, remonte jusqu'à GALIEN. C'est encore actuellement celui qui a été le plus employé. Bien d'autres ont apparu depuis, sans d'ailleurs que les résultats soient bien remarquables. Nous allons étudier successivement les divers éléments minéraux, dans un ordre purement chimique, sans nullement préjuger de leur efficacité et de leur importance.

*
* *

a) *Éléments métalloïdes*

Parmi les métalloïdes, on a préconisé l'emploi de l'iode, du sélénium, de l'antimoine et de l'arsenic.

L'iode a été préconisé à la suite des travaux de VAN DER WELDEN qui a montré, en 1909, l'affinité particulière de la cellule cancéreuse pour cet élément. Cette affinité est probablement due à la haute teneur de la cellule cancéreuse en glycogène. BOBREL a tenté d'aif-

leurs l'introduction de l'iode sous forme d'une combinaison avec le glycogène.

Actuellement, on utilise soit des sels minéraux d'iode, sous forme de solution de Lugol, soit des combinaisons organiques en injections. Dans tous les cas, ce corps possède une action sédative sur les douleurs, probablement en diminuant les processus inflammatoires péritumoraux (TIFPENEAU).

Ce sont les travaux de WASSERMANN qui ont fait ranger le sélénium et le tellure parmi les agents anticancéreux. Cet auteur, en adoptant les vues d'EHRlich sur la double fonction toxophore et haptophore des agents chimiothérapiques, associe le sélénium à une matière colorante l'éosine qui a la propriété de se fixer électivement sur les cellules néo-plasiques. La combinaison sélénium-éosine s'est révélée dans la pratique extrêmement toxique et les animaux en expérience succombèrent avant que leur cancer ait eu le temps de rétrocéder. D'ailleurs, plus récemment on a mis en doute la propriété carcinolytique du sélénium (SUGIURA et BENEDICT). On n'a jamais pu constater des résultats thérapeutiques bien net, ni avec le sélénium seul (P. DELBET) ni avec sa combinaison cuivrique (LOEPER).

L'antimoine et surtout l'arsenic sont utilisés depuis longtemps dans le traitement des tumeurs malignes, soit localement, soit introduits par la bouche ou même en injections. WERNER présente un nombre considérable de cas d'améliorations ; les résultats étaient très différents selon la préparation employée (anhydride arsenieux, cacodylates, arsenobenzènes, etc.), Maurice

RENAUD, puis BLUMENTHAL insistent également sur les excellents effets du cacodylate, de l'atoxyle ou de l'anhydride arsenieux.

De toute façon, même par leur action sur l'état général, les arsenicaux constituent un moyen thérapeutique précieux chez tous les cancéreux opérables ou inopérables.

Parmi les métalloïdes, on a encore préconisé l'usage du soufre (ROBIN) et du silicium. Nous n'insistons pas sur ces corps qui ne paraissent avoir aucun effet sur l'évolution des cancers.

*
* *

b) Métaux

Ce sont surtout les métaux qui ont été préconisés et utilisés dans le traitement des cancers. Certains parmi eux (plomb, cuivre, magnésium) ont suscité un grand nombre de travaux ; d'autres n'ont été essayé qu'expérimentalement, aussi nous contenterons-nous de les mentionner brièvement.

Parmi les métaux alcalins, seul le *rubidium* a été essayé, sous forme de sélénure de rubidium et sembla donner de bons résultats expérimentaux à ROFFO et LOPEZ RAMIREZ.

Les métaux alcalino-terreux comptent de plus nombreux éléments anticancéreux : calcium, baryum et magnésium. Le baryum a été essayé par GIRARD qui l'a fait pénétrer par ionophorèse, sans résultats bien marqués. MAISIN par l'emploi du saccharote de

baryum a eu quelques résultats intéressants. L'usage du *calcium* a été préconisé par WOLFF, en se basant sur son antagonisme avec le potassium. Ce dernier existe en grande abondance dans la cellule cancéreuse et semble être un facteur de malignité. Le calcium devrait donc contrebalancer l'effet du potassium. Une thérapeutique basée sur des vues aussi théoriques n'a donné aucun résultat.

Bien plus grande est l'importance du *magnésium*. C'est FONSGRIVE qui a constaté pour la première fois les bons effets de la magnésie sur les verrues et sur les papillomes. Puis vinrent les observations de DUBARD, de REDING et DUSTIN et surtout les travaux de P. DELBET. Ce dernier auteur a insisté dans une longue série de publications sur la valeur des sels halogénés de magnésium dans la prophylaxie et même dans le traitement des cancers. BRUMPT a combattu les conclusions trop optimistes de DELBET et, d'ailleurs, des observations humaines vinrent montrer qu'on peut voir surgir un cancer chez des individus qui ont fait un usage prolongé des produits préconisés par DELBET (SABRAZÈS, DUROUX et CHEVALLIER, etc).

On a très peu insisté sur l'utilisation possible du zinc contre le cancer. D'après ZLATAROFF, le zinc s'oppose « à la grande activité colloïdale du tissu cancéreux rajeuni ». Cet auteur a commencé des recherches thérapeutiques dont les résultats ne sont pas encore publiés.

Le *fer* a été autrefois recommandé par ROBIN, comme un agent de reminéralisation général. D'après DUROUX

et CHEVALLIER, cet élément exercerait plutôt une action néfaste en activant la croissance du cancer.

Le *nickel* et le *cobalt* ont été utilisés en même temps que le plomb par DUROUX et CHEVALLIER qui en ont obtenu de bons résultats dans une récurrence inopérable de cancer du sein.

ISHIWARA et aussi WATERMANN signalent les bons effets des métaux des terres rares : *caesium* et *ytterbium*. Ce dernier corps serait doué dans des conditions expérimentales d'une puissante propriété carcinolytique.

Le *bismuth* et l'*étain* seraient également utilisables, mais on ne connaît pas encore exactement des modalités de leur action.

Nous arrivons à une série de corps qui semblent posséder le pouvoir anticancéreux au maximum. Il s'agit de certains métaux lourds : plomb, métaux radioactifs, comme le *thorium* et l'*uranium*.

Nous avons déjà vu que le *plomb* a été utilisé de tous les temps dans le traitement du cancer. Cependant, son étude systématique ne date que d'à peine une dizaine d'années. En 1922, BORREL en a montré l'efficacité dans le cancer de la souris, en 1923, WATERMANN a signalé des résultats analogues. C'est BLAIR-BELL qui, en 1924, l'appliqua le premier au cancer humain dans des conditions modernes. Puis viennent les travaux de GIRARD, de CLARK et PICKETT et tout dernièrement ceux de TODD.

Un grand nombre de préparations furent essayées, mais les meilleurs résultats semblent être obtenus par

le *plomb colloïdal*. BLAIR BELL en utilisant des injections intraveineuses de plomb colloïdal aurait eu dix-neuf guérisons complètes sur cent douze tumeurs inopérables. Ces préparations s'obtiennent, soit par la voie chimique, soit par les procédés électriques de BREDIG. Leur teneur en élément actif peut être extrêmement différente. Il ne faut pas oublier que toutes les préparations de plomb sont très toxiques, mais ce sont encore les préparations colloïdales qui présentent cette toxicité au minimum. TIFFENEAU distingue des solutions fortes et des solutions faibles de plomb colloïdal. Les solutions utilisées par BLAIR-BELL contiennent 5 milligrammes de plomb par cc. et on pratique des injections de 10 cc. tous les quatre à cinq jours. On peut les prolonger jusqu'à l'injection d'une quantité totale de 35 à 40 centigrammes. DUROUX utilise une solution à 0,16 centigrammes p. 100 dans du glycocholate de soude. Ces injections sont parfaitement bien supportées. On a utilisé des solutions encore plus faibles : 0,2 milligrammes par cc., mais à cette dilution, les résultats sont beaucoup moins nets et il ne peut s'agir alors que d'une médication adjuvante, associée à l'irradiation.

Parmi les *sels minéraux ou organiques* du plomb, on a préconisé un très grand nombre : iodure de plomb (MEYER), séléniure de plomb (TODD), hydroxyde de plomb colloïdal (LOISELEUR), hyposulfite (ROFFO), acétate (MAXWELL et BISCHOFF), fumarate (FOURNIER), thiopropanosulfate (LUMIÈREJ, terpénol-hypophosphite (DUROUX et CHEVALLIER), etc.

Nous n'insistons pas sur le mode d'action présumé de ces produits, ils varient à l'infini avec la pathogénie supposée du cancer. Par contre, cette fois-ci, nous pouvons parler de *résultats*. En dehors des faits relatés par BLAIR-BELL, dès le début de l'utilisation du plomb, il a publié une statistique portant sur 160 cas en 1927 et sur 500 cas en 1929. En 1927, cet auteur aurait obtenu 25 p. 100 de guérisons, mais en 1929, la proportion des cas est tombée à 10 p. 100.

Malheureusement, aucun autre auteur n'a obtenu des résultats comparables. TODD lui-même se montre assez peu enthousiaste, S. WYARD a même enregistré des aggravations et seulement une proportion infime d'améliorations. C'est également l'avis de ROFFO et CALCAGNO.

La vérité est probablement là encore entre les deux extrêmes. DUROUX et CHEVALLIER, d'accord en cela avec un grand nombre d'auteurs, voient dans le plomb un excellent médicament adjuvant que l'on associera avantageusement aux radiations et à la chirurgie. DALIMIER pense que « il ne paraît pas *a priori* impossible d'améliorer l'action du plomb dans le cancer en recherchant d'autres formes chimiques plus électives, d'autres modes d'application et en s'adressant à une catégorie de malades moins désespérés. »

Les métaux radioactifs, *thorium* et *uranium* n'ont pas donné les résultats qu'on était en droit d'attendre d'eux. Dès 1919, CARNOT et GUILLAUME ont tenté un traitement par des injections de mésothorium. Le seul résultat qu'on en ait obtenu fut l'amélioration d'une

leucémie (CHIRAY et BENDA). Il en est de même de l'uranium essayé en Amérique.

Le *cuivre* essayé par GAUBE, puis par WALLON ne semble jusqu'ici donner que des résultats partiels, les préparations mises en expérience ont été le cuivre colloïdal, l'hydroxyde de cuivre, le sulfate de cuivre ammoniacal, l'oléate de cuivre, etc. On a tenté également l'association du cuivre à l'argent et à l'uranium.

L'*argent*, l'*or* et le *platine* auraient donné également quelques résultats et DUPUY DE FRENELLE les range dans le traitement du terrain cancéreux. Il en est de même de l'*iridium*, le *ruthénium*, etc.

*
* *

Voilà les principaux faits actuellement établis pour ce qui concerne les tentatives de chimiothérapie minérale dans les tumeurs malignes. On ne peut dire que les efforts aient manqué ; si l'on doit déplorer une insuffisance, c'est plutôt celle de nos connaissances. Il est possible que la grande thérapeutique anticancéreuse de l'avenir sorte de ces faits, mais on devrait connaître les formes les plus actives et les moins toxiques des métaux mis en œuvre. Si EHRLICH n'avait pas découvert les arsénobenzols, on n'aurait jamais connu les propriétés antisyphilitiques de l'arsenic. Il est exceptionnel qu'un composé minéral simple puisse donner des bons résultats en chimiothérapie. Nous allons maintenant étudier les composés organiques qui semblent avoir permis quelque espoir.

VII

CHIMIOTHÉRAPIE ORGANIQUE

C'est à peine que l'on doit parler dans cette rubrique de quelques extraits végétaux employés depuis longtemps dans le traitement du cancer : chélidoine (ou la substance active qui en est extraite, la chélidonnine), la ciguë, le laurier-cerise, la violette, la colchique, etc.

Parmi les substances mieux connues au point de vue chimique et pharmacodynamique, on a utilisé la choline et la bétaine qui sont des corps de composition chimique voisine et qui agiraient en modifiant le métabolisme de la cellule cancéreuse.

Nous voudrions surtout parler de trois catégories de substances : les corps fluorescents (quinine, fluorcéine), des colorants (bleu de méthylène, bleu d'isamine) et des acides aminés.

*
* *

Le premier corps fluorescent qui fut employé était la *quinine*. JABOULAY en préconisa l'emploi en 1900, croyant que le cancer était une maladie à protozoaires. D'autres auteurs, comme LAUNOIS, CASTAIGNE, BLONDEL, etc., l'ont essayé en notant toujours une amélio-

ration notable de l'état général. Il est vrai, que la plupart l'ont employée conjointement avec le magnésium, l'arsenic, etc. On donne la quinine en injections intramusculaires de chlorhydrate neutre ou basique à la dose de 40 à 50 centigrammes quotidiens. On a préconisé également l'administration de sulfate de quinine à la dose de 2 grammes par la bouche.

Un autre corps fluorescent, l'*éosine*, a été employé plus tard par WASSERMANN, associé au sélénium, comme nous l'avons déjà vu. C'est à la suite des expériences d'EHRlich, constatant la fixation élective de l'*éosine* sur les tissus cancérisés, que WASSERMANN employa l'*éosine*, comme véhicule du sélénium. Le corps carcinolytique supposé était, dans cette combinaison, le sélénium, l'*éosine* représentait le groupement haptophore.

Or, plus tard on a émis des doutes sur l'activité du sélénium sur les cancers, et on a supposé que le corps vraiment actif dans la combinaison de WASSERMANN était l'*éosine*. En se basant sur ces faits, et sur des constatations concernant la propriété anticancéreuse des substances fluorescentes irradiées, COPEMAN expérimenta la fluorescéine (l'*éosine* est un dérivé tétrabromé de la fluorescéine qui, elle-même est la phtaléine de la résorcine), après lui avoir fait subir une irradiation par le radium ou par les rayons X. On donne 30 à 60 milligrammes de fluorescéine par la bouche ou 10 centigrammes en solution aqueuse par voie intraveineuse.

On a constaté par cette méthode que certains can-

cers inopérables ont pu être rendus opérables et aussi quelques améliorations dans des cas désespérés. De toute façon, il semble s'agir là l'un adjuvant précieux de l'irradiation (TIFFENEAU).

*
**

Des colorants non fluorescents ont également été utilisés. Des travaux expérimentaux (ZADIK, DUSTIN, ROFFO, etc.), ont montré que certains colorants exerçaient une action analogue à celle produite par les émanations du radium. Parmi ceux-ci on a signalé le bleu de trypan, la trypaflavine et le bleu de méthylène. D'après WERNER, ces mêmes colorants agiraient en activant le système réticulo-endothélial.

ROFFO a fait des expériences thérapeutiques intéressantes avec le *bleu de méthylène* qui aurait une action très favorable sur le cancer, en inhibant la glycolyse.

Les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec le *bleu d'isamine*. En 1909, GOLDMAN a signalé que le bleu d'isamine ou bleu de pyrrol influence favorablement le stroma conjonctif des tumeurs malignes. On connaît la signification pronostique de ce stroma : plus il est abondant, plus sa prolifération est active, et plus le pronostic d'un cancer est favorable), il en est ainsi tout au moins pour les épithéliomas). Or, depuis 1924, ROSEN emploie le bleu d'isamine dans le traitement du cancer humain et le considère comme un agent de thérapeutique spécifique. Il est absolument inoffensif et serait actif à des dilutions extrêmement

faibles. Cet auteur emploie une solution aqueuse de bleu d'isamine fraîchement préparée à 0,8 p. 100. On commence par faire une injection intraveineuse préalable de fluorure de sodium pour empêcher la glycolyse sanguine, puis on injecte 5 cc. de la solution ci-dessus. On pratique une injection tous les deux ou trois jours, en augmentant rapidement la dose, jusqu'à une quantité totale de deux grammes injectés. On peut associer ce traitement aux radiations, au calcium ou à l'arsenic.

Les résultats obtenus par cet auteur seraient supérieurs à tout ce qu'on a pu avoir avec d'autres substances chimiques.

*
* *

Une troisième catégorie de corps organiques est constituée par les acides aminés. Le premier de ceux-ci était l'*alanine*, utilisée en combinaison avec divers métaux. Il semblait que l'addition d'alanine augmentait considérablement l'activité anticancéreuse de l'étain et du cuivre. Mais ce sont surtout VLÈS et ses élèves qui préconisèrent systématiquement l'emploi d'un mélange de *proline*, *alanine* et de *cystine*. Le mode d'action de ces acides aminés serait, d'après les auteurs strasbourgeois, un déplacement du point isoélectrique du sérum et des tissus, dans un sens défavorable au développement des cancers.

On a également proposé l'utilisation du *glutathion* qui est un dipeptide de la cystine et de l'acide glutamique. Ce corps serait doué de propriétés oxydo-réduc-

trices et pourrait modifier le métabolisme de la cellule cancéreuse.

*
* *

En dehors de ces trois catégories de corps, on en a encore préconisé d'autres, surtout pour le traitement local ; nous citerons le sulfure de carbone, l'acétone et le formol. Ce dernier, aurait donné des résultats très intéressants, injecté dans les tumeurs, agissant par une sorte de « momification » du protoplasma. Nous reviendrons sur ces faits à propos des méthodes de traitement local.

La même impression se dégage de l'étude de la chimiothérapie organique que de celle de la chimiothérapie minérale. Il n'y a pas de résultats vraiment intéressants, on ne peut encore parler que de tâtonnements et les résultats ne sont que des améliorations. Il est fort douteux que le traitement médicamenteux ait vraiment sauvé des malades. Il est vrai que si l'on peut seulement parler de prolongation de quelques années, c'est déjà un résultat considérable lorsqu'il s'agit de la thérapeutique d'une maladie comme le cancer.

Dans les trois chapitres suivants, nous allons rapidement envisager quelques procédés particuliers : modification du métabolisme tumoral, traitements médicamenteux locaux et, enfin, les traitements du terrain cancéreux.

VIII

MODIFICATEURS DU MÉTABOLISME TUMORAL

Nous ne revenons pas sur ce que nous avons dit dans un des chapitres précédents sur les phénomènes qui caractérisent le métabolisme de la cellule cancéreuse : diminution de la respiration avec prédominance de la fermentation glycolytique anaérobie.

Nombreux médicaments que nous avons vu dans les pages précédentes semblent agir, tout au moins pour certains auteurs, en rectifiant les troubles du métabolisme cellulaire. Ainsi, YABUSOE pense que les colorants vitaux dont nous avons vu l'utilisation agissent par une stimulation de la respiration. Certains métaux, comme le sélénium et le rubidium agiraient également dans ce sens-là (ROFFO et NEUSCHLOSS). Le plomb agirait également par ce mécanisme (JOWETT et BROOKS).

Pour ce qui concerne les agents qui modifieraient le métabolisme d'une façon plus directe, TIFFENEAU les range dans trois catégories : inhibiteurs des réactions anaérobies ; agents d'acidose, stimulants du métabolisme général. Nous les étudierons successivement.

Parmi les *inhibiteurs des réactions anaérobies*, nous étudierons rapidement les principaux.

Nous avons vu que JACOBSON employa des extraits de

levures ; cette utilisation avait pour but de donner à l'organisme des ferments oxydants dont les levures sont particulièrement riches. C'est également la signification du glutathion que nous avons déjà vu recommandé.

KARCZAG et NEMETH ont cherché à influencer le métabolisme par le cyanure de potassium qui a donné quelques résultats expérimentaux. MENDEL a trouvé que l'aldéhyde glycérique inhibe complètement les fermentations anaérobiques, mais ce corps n'a jamais été expérimenté.

Les tentatives les plus intéressantes sont celles de FISCHER-WASELS qui met l'organisme dans une atmosphère riche en *oxygène*. En pratique, on fait inhaler un mélange d'oxygène et d'anhydride carbonique (0^e 80 p. 100, CO² 20 p. 100). CRAMER suppose d'ailleurs que le véritable agent actif dans ces cas-là est le CO² qui crée une acidose.

En effet, la déviation de l'équilibre acide base vers l'acidose diminue également la glycolyse anaérobie. FISCHER-WASLLS, MEYER, ROFFO, etc., préconisent à cet effet, l'ingestion d'acides minéraux organiques (sous forme de fruits acides) et l'inhalation d'anhydride carbonique.

La stimulation du métabolisme général aurait pour effet le rétablissement de la nutrition normale dans les cellules cancéreuses ou tout au moins l'empêchement de la propagation de la tumeur dans des tissus présentant un sain équilibre.

Inutile d'insister sur les moyens qui peuvent être

mis en œuvre : bonne alimentation, vitamines, thérapeutique arsénicale, phosphorée et, peut-être la quinine, dont l'action principale serait une activation des échanges. Tel est, tout au moins, l'avis de TIFFENEAU.

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX LOCAUX

L'origine des traitements locaux remonte bien plus loin dans le passé que les méthodes d'administration générales. Les procédés locaux sont d'ailleurs tout à fait logiques. Le médicament donné par la bouche ou injecté dans l'organisme peut provoquer de multiples désordres généraux avant même de pouvoir impressionner la tumeur. Les doses tolérées sont d'ailleurs souvent absolument insuffisantes pour pouvoir manifester la moindre activité.

On a donc eu très justement recours à des procédés qui atteignent en premier lieu le cancer et ensuite seulement l'organisme. Les méthodes locales peuvent être rangées en trois groupes : méthodes intratumorales, méthodes périumorales et enfin l'ionophorèse.

Le procédé intratumorale courante est l'*injection* dans la masse même de la tumeur. Il s'agit là d'un procédé difficile, douloureux, non sans risques pour le malade ni même pour le médecin. Nous avons déjà vu qu'on a vanté l'efficacité du formol en injection intratumorale. DUROUX a utilisé une combinaison de métaux (plomb, nickel et cobalt), d'autres ont associé le plomb et le cuivre.

On a également injecté des corps organiques variés : colorants, quinine, choline, naphtol camphré, etc.

Les tentatives les plus intéressantes ont été faites avec des ferments *protéolytiques*. BLUMENTHAL a montré que la pepsine et la papaine était sans effet, mais que la trypsine provoquait une fonte massive du cancer qui est malheureusement suivie d'une poussée proliférative.

D'autres auteurs ont trouvé que l'injection intratumorale de *sang* a donné des résultats intéressants.

Nous n'insistons pas sur les méthodes péritumorales : il s'agit, soit d'injection autour de la tumeur et l'on emploie alors les mêmes substances que pour l'injection intratumorale, soit d'application de pommades sur les cancers ulcérés. Parmi ces pommades, la plupart répondent à un but antiseptique, nous n'y insistons pas. D'autres, ont des prétentions curatives, comme la mixture magnésie et eau blanche de DUBOIS. On a fait également des associations bismuth et plomb et on a appliqué des colorants. Il ne peut s'agir, bien entendu, dans tous ces cas, que de moyens purement palliatifs.

L'*ionophorèse* a été préconisé par BORREL, de COULON et BOEZ et étudié ensuite par GIRARD et par ROFFO. Il s'agit d'un transport électrique de divers ions métalliques qui pénétreraient de cette façon directement dans la tumeur.

Les meilleurs résultats ont été obtenus par l'*ionophorèse* du plomb et aussi par celle du cuivre. Il s'agit-là, à notre avis, d'un procédé qui ne paraît pas suffi-

samment employé et dont l'utilisation systématique pourrait donner de meilleurs résultats que la chimiothérapie minérale par voie d'administration générale.

TRAITEMENT DU TERRAIN CANCÉREUX

Bien que nous manquions totalement de bases solides pour juger de la nature même du terrain cancéreux, on ne peut passer sous silence ce chapitre du traitement du cancer qui renferme tout le problème de la prophylaxie.

Certes, il est probable que la plupart des cancers se développent sur des cicatrices et sur des lésions inflammatoires spécifiques ou non spécifiques antérieures, mais cela ne nous donne aucune indication de la façon dont un traitement peut prévenir la production du cancer sur ce terrain.

Tout ce qu'on peut dire c'est de recommander d'éviter les irritations chroniques, de traiter la syphilis qui fait si souvent le lit du cancer.

Les recherches expérimentales mentionnées plus haut concernant le métabolisme des tumeurs malignes, aboutissent cependant à une notion qui pourrait servir de base à une prophylaxie : l'insuffisance d'oxydation de l'organisme.

Pour combattre cette insuffisance, il y a lieu de préconiser une diététique et une hygiène plus saines, de l'exercice, la consommation d'aliments riches en vita-

mines dont la plupart sont des catalyseurs d'oxydation. Nous avons vu qu'on recommandait les fruits verts.

Au point de vue médicamenteux, la réminéralisation semble jouer un rôle assez important. Sans vouloir attribuer au magnésium ou au calcium une action spécifiquement préventive dans les cancers, il nous semble que leur usage doit être recommandé. Il en est surtout ainsi du calcium qui possède une action antagoniste expérimentalement démontrée sur la prolifération néoplasique.

DUPUY DE FRENELLE insiste sur le rôle des métaux catalytiques : fer, magnésium, calcium, cuivre et sélénium. Il est probable que ces éléments agissent en activant les oxydations organiques. Les préparations d'argent, d'or et de platine auraient également un effet net sur le terrain précancéreux.

Bien que nous voulions nous borner uniquement aux médicaments anticancéreux, nous ne pouvons passer sous silence les faits fondamentaux qui doivent dominer actuellement la prophylaxie du cancer. C'est avant tout leur dépistage précoce. Nous avons vu que nous ne disposions pas encore actuellement de médicaments vraiment actifs du cancer et nous ne pouvons avoir confiance que dans la chirurgie et dans les radiations. Or, on sait combien rapidement ces moyens deviennent inopérants et alors nous sommes réduits à soulager le malade et à attendre sa fin.

On ne saurait donc trop insister sur l'importance toute particulière du dépistage précoce qui doit être le

but actuel de la lutte anticancéreuse. On doit instruire le public et aussi le médecin qui, malheureusement prend encore souvent à la légère les symptômes de début d'un cancer qui sont souvent très insidieux.

XI

INDICATIONS ACTUELLES ET AVENIR DES MÉDICAMENTS ANTI-CANCÉREUX

Quels sont les enseignements que nous pouvons retenir de cette étude des agents médicamenteux préconisé dans le traitement du cancer ? Tout d'abord, nous avons été obligés de constater que nous ne possédons pas actuellement de médicaments véritablement actifs, pouvant rivaliser avec la chirurgie ou avec les radiations. Le traitement médicamenteux des tumeurs malignes doit donc être considéré, soit comme un traitement adjuvant, soit réservé aux cas inopérables d'un traitement par le radium et les rayons X.

Avant d'envisager l'avenir de la thérapeutique du cancer, nous étudierons rapidement les diverses substances qui répondent à ces deux indications.

*
* *

Quels sont les médicaments qui peuvent être l'agent d'un traitement *adjuvant* de l'excérèse chirurgicale ou du traitement par les radiations ?

Il nous semble que nous pouvons écarter d'emblée la sérothérapie et la vaccinothérapie comme n'ayant jamais donné des résultats justifiant une confiance

quelconque. En ce qui concerne certaines formes de protéinothérapie, on peut peut-être retenir le traitement par les extraits de tumeurs qui a donné quelques bons résultats à RUBENS-DUVAL.

Lorsqu'il s'agit de préparer l'exérèse d'une tumeur douteuse, on pourra faire un traitement préalable au plomb ou au bleu d'isamine. Pendant un traitement par les radiations, les meilleurs procédés semblent être la fluorescéine ou l'ionisation du plomb.

*
* *

Lorsqu'il s'agit de traiter une tumeur contre laquelle on ne peut employer aucun des procédés vraiment actifs, on pourra avoir recours à une grande cure systématique. Comme chimiothérapie minérale, c'est le plomb qui semble donner de loin les meilleurs résultats. On peut cependant essayer des combinaisons de ce métal avec le cuivre, le sélénium, etc.

Il est bien entendu, qu'en même temps, il sera bon d'avoir recours à un traitement agissant sur le métabolisme général : arsénobenzène, calcium, magnésium, quinine, etc.

*
* *

Il faut avouer que nous ne pouvons attendre que de très légères améliorations d'un tel traitement. On

aurait cependant tort d'abandonner à son sort les cancéreux inopérables. M. RENAUD a montré combien la survie pouvait être prolongée lorsqu'on prenait bien soin de ces malades, lorsqu'on remontait leur état général et lorsqu'on les mettait dans de bonnes conditions d'hygiène.

Si, en plus, on institue un traitement qui, sans être curatif, agit cependant favorablement sur l'évolution du cancer, on peut atteindre des reculs étonnants dans la mort.

Nous pensons que l'avenir nous donnera mieux que les méthodes actuellement existantes. Parmi celles-ci, il y a déjà certaines dont le principe paraît séduisant, mais qu'on n'a pas encore eu l'occasion d'étudier systématiquement. Nous pensons, en particulier, que les méthodes basées sur les altérations du métabolisme cellulaire néoplasique doivent nous apporter des améliorations considérables.

Cette étude serait incomplète si nous ne mentionnions la MORPHINE, le merveilleux médicament de la DOULEUR, mais qui possède comme le faisait remarquer LECÈNE une action bienfaisante certaine sur l'évolution même de la tumeur.

CONCLUSIONS

1° Nous ne possédons actuellement aucun moyen médicamenteux curatif des tumeurs malignes. Seules, l'exérèse chirurgicale complète et les méthodes utilisant les radiations peuvent amener la guérison d'un cancer ;

2° On ne doit cependant pas négliger les efforts fournis depuis une trentaine d'années dans le but de trouver un traitement médical du cancer. Nous avons étudié ces tentatives : immunothonérapie, protéinothonérapie, opothérapie et chimiothonérapie ;

3° On ne peut parler d'un traitement immunothonérique des cancers. Les quelques améliorations obtenus par les sérums et les vaccins semblent être des effets de protéinothonérapie. Cette dernière semble en effet, apporter parfois des améliorations imprévues, mais toujours passagères ;

4° Bien que l'opothérapie ait parfois enregistré des améliorations, nous manquons actuellement de base pour utiliser les sécrétions internes dans le traitement du cancer ;

5° Les meilleurs résultats sont incontestablement dus à des agents chimiques. Nous en avons passé un très grand nombre, mais il semble qu'on ne puisse en retenir que le plomb et certaines matières colorantes (bleu d'isamine, fluorescéine), bien que les résultats

obtenus avec ces corps ne soient également que passagers et fort inconstants ;

6° Parmi les traitements locaux, l'ionophorèse semble présenter quelque intérêt dans les cancers qui lui sont accessibles ;

7° Nous manquons de données scientifiques pour songer à un traitement du terrain précancéreux qui pourrait constituer en même temps un traitement préventif du cancer ; il semble que celui-ci est avant tout hygiénique. On peut cependant insister sur le rôle de certains métaux catalytiques ;

8° L'avenir du traitement médicamenteux du cancer nous semble être dans les recherches pathogéniques. Lorsqu'on connaîtra la nature intime du processus cancéreux, on pourra plus facilement en trouver le traitement. Il nous semble que les travaux concernant le métabolisme de la cellule cancéreuse ouvre à ce propos de nouvelles perspectives.

Vu : LE DOYEN :
BALTHAZARD.

Vu : LE PRÉSIDENT DE THÈSE :
LOEPER.

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Vu et permis d'imprimer :

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- BLAIR-BELL. — *The Lancet*, 9 février 1924.
- BLUMENTHAL. — *Richtlinien für die Behandlung der bösartigen Geschwülste*. Leipzig, 1927, t. II.
- BORREL et de COULON. — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, LXXVI, p. 1096.
- BUGNARD, COLOMBIES, etc. — *Bull. Ass. fr. pour l'Et. du Cancer*, nov. 1931.
- CARNOT et GUILLAUME. — *Paris-Méd.*, 1^{er} nov. 1919.
- COULAUD. — *Bull. Ass. fr. Et. Cancer*, 20 déc. 1920.
- CRAMER. — *B. scientif. rapp. of the imp. Cancer res. found*, 1923, p. 17.
- CUVIER et CARRÈRE. — *Soc. Méd. de Paris*, 10 avril 1931.
- DALIMIER. — *Progrès Méd.*, 9 avril 1932.
- DELBET. — *Presse Méd.*, 21 nov. 1928.
- *Bull. Ass. fr. E. Cancer*, mars 1914.
- *Bull. Ass. fr. Et. Cancer*, juin 1912.
- DUBAR. — *Bull. Ass. fr. Et. Cancer*, juin 1919.
- DUPUY DE FRENELLE. — *Soc. Méd.*, Paris, 11 janvier 1924.
- DUROUX et CHEVALLIER. — *Progrès Méd.*, 7 janvier 1933.
- EHRLICH. — *Arb. aus der kön. Inst. f. exp. Ther. Frankfurt*, 1906.
- FISCHER-WASELS. — *Klin. Woch.*, 1928, t. VII, p. 53.
- GUKARD. — *Bull. Ass. fr. Et. Cancer*, février 1924.
- JABOULAY. — *Presse Méd.*, 30 juin 1900.
- KARCZAG et NEMETH. — *Klin. Woch.*, 1927, VI, p. 1091.
- LOEB (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, LXXXIX, 307.
- LOISELEUR. — *Paris-Méd.*, 16 mars 1929.
- LUMIÈRE. — *Le cancer, maladie des cicatrices*, Paris, 1929.
- MAISIN. — *Paris-Méd.*, 16 mars 1929.
- *Progrès Méd.*, 8 décembre 1932.
- MÉNÉTRIÉR. — *Cancer*, Paris, 1927.
- MEYER. — *Cancer and its origin.*, New-York, 1931.
- MURPHY. — *Congrès du Cancer*, Strasbourg, 1923.
- ODIER. — *Progrès réalisés dans le traitement du cancer*, Genève, 1911.
- REDING et DUSTIN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, LXXXVIII, p. 301.
- REGAUD et MUTTERMILCH. — *Paris-Méd.*, 3 février 1923.

- RENAUD (M.). — *Paris Médical*, 16 février 1924.
- ROFFO. — Les néoplasmes, sept.-octobre, 1923.
- ROFFO et CALCAGNO. — *Bol. del Inst. Med. exp.*, déc. 1928.
- ROOSEN. — Die Isaminblautherapie der bösartigen Geschwülste, Leipzig, 1930.
- RUBENS-DUVAL. — *Bull. Ass. fr. Et. Cancer*, mars 1931.
- TIFFENEAU. — *Monde Médical*, juin 1932.
- TODD. — Chemotherapeutic researches on Cancer, Londres, 1928. z
- VLÈS. — *Science Médicale Pratique*, 1932, p. 793.
- WALLON. — *Société Médicale*, Paris, 27 octobre 1923.
- WARBURG. — Métabolisme cellulaire et métabolisme des tumeurs, Paris, 1928.
- WATERMANN. — Die heutige Stand chemotherapeutischen Cancerforschung, Berlin, 1926.
- WERNER. — Immuno-und Chemotherapie der bösartigen Neubildungen, Berlin, 1930.
- WOLFF. — *C. R. Acad. Sciences*, 1923, 176, 1932.
- WYARD. — *Brit. Med. Journal*, 1928, p. 838.
- ZACHERL. — *Münch. Med. Woch.*, 18 octobre 1929.
- ZLATAROFF. — *Soc. Chimie biol.*, 19 novembre 1929.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
I. — Historique	15
II. — Bases pathogéniques du traitement du Cancer	19
III. — Sérothérapie et Vaccinothérapie	27
IV. — Protéinothérapie	31
V. — Opothérapie	35
VI. — Chimiothérapie médicale	39
VII. — Chimiothérapie organique	47
VIII. — Modifications du métabolisme tumoral	53
IX. — Traitements médicamenteux locaux	57
X. — Traitement du terrain cancéreux	61
XI. — Indications actuelles et avenir des médicaments anti- cancéreux	65
CONCLUSIONS	69
BIBLIOGRAPHIE	71

Imprimerie spéciale de la Librairie Le François,
91, boul. Saint-Germain, Paris-6^e
